

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 101 17 183.8

Anmeldetag: 05. April 2001

Anmelder/Inhaber: Grünenthal GmbH,
Aachen/DE

Bezeichnung: Verwendung von substituierten
Imidazo[1,2-a]-pyridinverbindungen
als Arzneimittel

IPC: A 61 K 31/4184

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 14. August 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Hintermeier

5 **Verwendung von substituierten Imidazo[1,2-a]-pyridinverbindungen**
 als Arzneimittel

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung substituierter
Imidazo[1,2-a]-pyridinverbindungen sowie ihrer physiologisch verträgliche
10 Salze als Inhibitoren für die Stickstoffmonoxid-Synthase und zur
Herstellung von Arzneimitteln.

Stickstoffmonoxid (NO) reguliert zahlreiche physiologische Prozesse, unter
anderem die Neurotransmission, die Relaxation und Proliferation von
15 glatter Muskulatur, die Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten sowie
die Gewebeverletzung und Entzündung. Aufgrund der Vielzahl von
Signalfunktionen wird Stickstoffmonoxid mit einer Reihe von Krankheiten in
Verbindung gebracht, beispielsweise in L. J. Ignarro, Angew. Chem. (1999),
111, Seiten 2002-2013 und in F. Murad, Angew. Chem. Int. Ed. (1999),
20 111, Seiten 1976-1989. Eine wichtige Rolle bei der therapeutischen
Beeinflussung dieser Krankheiten spielt dabei das für die physiologische
Bildung von Stickstoffmonoxid verantwortliche Enzym, die
Stickstoffmonoxid-Synthase (NO-Synthase). Bislang wurden drei
verschiedene Isoformen der NO-Synthase identifiziert, nämlich die beiden
25 konstitutiven Formen nNO-Synthase und eNO-Synthase sowie die
induzierbare Form iNO-Synthase (A. J. Hobbs, A. Higgs, S. Moncada,
Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. (1999), 39, Seiten 191-220; I. C. Green, P.-
E. Chabrier, DDT (1999), 4, Seiten 47-49; P.-E. Chabrier et al., Cell. Mol.
Life Sci. (1999), 55, Seiten 1029-1035).

30 Die Hemmung der NO-Synthase eröffnet neue Therapieansätze für
verschiedene Krankheiten, die mit Stickstoffmonoxid in Zusammenhang

stehen (A. J. Hobbs et al., Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. (1999), 39, Seiten 191-220; I. C. Green, P.-E. Chabrier, DDT (1999), 4, Seiten 47-49; P.-E. Chabrier et al., Cell. Mol. Life Sci. (1999), 55, Seiten 1029-1035), wie beispielsweise Migräne (L. L. Thomsen, J. Olesen, Clinical Neuroscience (1998), 5, Seiten 28-33; L. H. Lassen et al., The Lancet (1997), 349, 401-402), septischer Schock, neurodegenerative Erkrankungen wie Multiple Sklerose, Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer oder Morbus Huntington, Entzündungen, Entzündungsschmerz, cerebrale Ischämie, Diabetes, Meningitis und Arteriosklerose. Darüber hinaus kann die Inhibierung der NO-Synthase einen Effekt auf die Wundheilung, auf Tumoren und auf die Angiogenese haben sowie eine unspezifische Immunität gegen Mikroorganismen bewirken (A. J. Hobbs et al., Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. (1999), 39, Seiten 191-220).

Bislang bekannte Wirkstoffe, die die NO-Synthase hemmen, sind neben L-NMMA und L-NAME – d.h. Analoga des L-Arginins, aus dem in-vivo unter Beteiligung von NO-Synthase Stickstoffmonoxid und Citrullin gebildet werden – u.a. S-Methyl-L-citrullin, Aminoguanidin, S-Methylisoharnstoff, 7-Nitroindazol und 2-Mercaptoethylguanidin (A. J. Hobbs et al., Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. (1999), 39, Seiten 191-220).

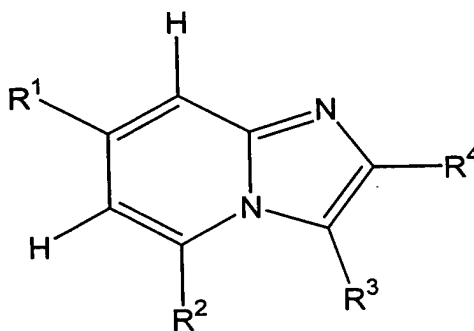
Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand daher darin, Arzneimittel zur Verfügung zu stellen, die als Inhibitor auf die Stickstoffmonoxid-Synthase wirken. Insbesondere sollen sich die Arzneimittel zur Behandlung von Migräne, septischem Schock, neurodegenerativer Krankheiten, wie Multipler Sklerose, Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer oder Morbus Huntington, Entzündungen, Entzündungsschmerz, cerebraler Ischämie, Diabetes, Meningitis, Arteriosklerose, Krebserkrankungen, Pilzkrankheiten oder zur Wundheilung eignen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß substituierte Imidazo[1,2-a]-pyridinverbindungen der nachstehenden allgemeinen Formel I als

Inhibitoren auf die Stickstoffmonoxid-Synthase wirken und sich insbesondere zur Behandlung von Migräne, septischem Schock, neurodegenerativen Erkrankungen, wie Multipler Sklerose, Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer oder Morbus Huntington, Entzündungen, Entzündungsschmerz, cerebraler Ischämie, Diabetes, Meningitis, Arteriosklerose, Krebserkrankungen, Pilzkrankungen oder zur Wundheilung eignen.

10

- 15 Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung wenigstens einer substituierten Imidazo[1,2-a]-pyridinverbindung der allgemeinen Formel I,



I

20

worin jeweils

R¹

für einen C₁₋₈-Alkyl-Rest, einen C₃₋₈-Cycloalkyl-Rest, einen über eine C₁₋₈-Alkyl-Gruppe gebundenen C₃₋₈-Cycloalkyl-

25

5

Rest, einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest, H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, NH₂, C(=O)R⁵, CO₂H, CO₂R⁶, OH oder OR⁷, vorzugsweise für einen C₁₋₈-Alkyl-Rest, F, Cl, Br, CN, NO₂, NH₂, C(=O)R⁵, CO₂H, CO₂R⁶, OH oder OR⁷, besonders bevorzugt für einen C₁₋₈-Alkyl-Rest steht,

10

R²

für einen C₁₋₈-Alkyl-Rest, einen C₃₋₈-Cycloalkyl-Rest, einen über eine C₁₋₈-Alkyl-Gruppe gebundenen C₃₋₈-Cycloalkyl-Rest, einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest, H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, NH₂, C(=O)R⁵, CO₂H, CO₂R⁶, OH oder OR⁷, vorzugsweise für einen C₁₋₈-Alkyl-Rest oder H, besonders bevorzugt für H steht,

- 5 R^3 für einen C_{1-8} -Alkyl-Rest, einen C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest, einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest, einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest, einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest, CH_2SR^8 , CH_2OR^8 oder H, vorzugsweise für einen C_{1-8} -Alkyl-Rest oder H, besonders bevorzugt für H steht,
- 10 R^4 für H, einen C_{1-8} -Alkyl-Rest, einen C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest, einen C_{3-7} -Heterocyclyl-Rest, einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest, einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest, einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen C_{3-7} -Heterocyclyl-Rest, einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise für H, einen
- 15 C_{1-8} -Alkyl-Rest, einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest oder für einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht,
- 20 R^5 für einen C_{1-8} -Alkyl-Rest, einen C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest, einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest, einen C_{3-7} -Heterocyclyl-Rest, einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest oder für einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise für
- 25 C_{1-8} -Alkyl-Rest, einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest oder für einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht,
- 30 C_{1-8} -Alkyl-Rest, einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest oder für einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht,

einen C₁₋₈-Alkyl-Rest oder unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht,

5

10 R⁶ für einen C₁₋₈-Alkyl-Rest, einen C₃₋₈-Cycloalkyl-Rest, einen über eine C₁₋₄-Alkylen-Gruppe gebundenen C₃₋₈-Cycloalkyl-Rest, einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl-Rest oder für einen über eine C₁₋₈-Alkylen-Gruppe gebundenen, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl-Rest, vorzugsweise für einen C₁₋₈-Alkyl-Rest oder für einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl-Rest steht,

15

20 R⁷ für einen C₁₋₈-Alkyl-Rest, einen C₃₋₈-Cycloalkyl-Rest, einen über eine C₁₋₄-Alkylen-Gruppe gebundenen C₃₋₈-Cycloalkyl-Rest, einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl-Rest oder für einen über eine C₁₋₈-Alkylen-Gruppe gebundenen, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl-Rest, vorzugsweise für einen C₁₋₈-Alkyl-Rest oder für einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl-Rest steht,

25

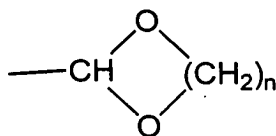
30 R⁸ für einen C₁₋₈-Alkyl-Rest, einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl-Rest, einen über eine C₁₋₈-Alkylen-Gruppe gebundenen, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest oder für einen C₃₋₈-Cycloalkyl-Rest, vorzugsweise für einen C₁₋₈-Alkyl-Rest oder für einen unsubstituierten oder

wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht,

5 in Form ihrer Base oder eines physiologisch verträglichen Salzes als Inhibitor der Stickstoffmonoxid-Synthase.

Der Ausdruck "C₁₋₈-Alkyl-Rest" umfaßt im Sinne der vorliegenden Erfindung acyclische gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffreste, die verzweigt- oder geradkettig sowie unsubstituiert oder wenigstens einfach
10 substituiert sein können, mit 1 bis 8 Kohlenstoff-Atomen. Das heißt, es werden neben C₁₋₈-Alkanylen auch C₂₋₈-Alkenyle und C₂₋₈-Alkinyle umfaßt, wobei die Alkenyle mindestens eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung, die Alkinyle mindestens eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung aufweisen. Vorzugsweise ist der C₁₋₈-Alkyl-Rest
15 ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl, n-Hexyl, 2-Hexyl, n-Octyl, Ethenyl (Vinyl), Ethinyl, Propenyl (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), Propinyl (-CH-C≡CH, -C≡C-CH₃), Butenyl, Butinyl, Pentenyl, Pentinyl, Hexenyl, Hexinyl, Octenyl und Octinyl.

20 Sofern der C₁₋₈-Alkyl-Rest einfach oder mehrfach substituiert vorliegt, ist (sind) ein oder mehrere Wasserstoffrest(e) bevorzugt durch einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-Alkyl, NH-Aryl, NH-Heteroaryl, NH-Alkyl-Aryl, NH-Alkyl-Heteroaryl, NH-Heterocyclyl, NH-Alkyl-OH, N(Alkyl)₂, N(Alkyl-Aryl)₂, N(Alkyl-Heteroaryl)₂,
25 N(Heterocyclyl)₂, N(Alkyl-OH)₂, NO, NO₂, SH, S-Alkyl, S-Aryl, S-Heteroaryl, S-Alkyl-Aryl, S-Alkyl-Heteroaryl, S-Heterocyclyl, S-Alkyl-OH, S-Alkyl-SH, OH, O-Alkyl, O-Aryl, O-Heteroaryl, O-Alkyl-Aryl, O-Alkyl-Heteroaryl, O-Heterocyclyl, O-Alkyl-OH, CHO, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, C(=S)C₁₋₆-Alkyl,
30 C(=O)Aryl, C(=S)Aryl, C(=O)C₁₋₆-Alkyl-Aryl,



mit $n = 1, 2$ oder 3 , $C(=S)C_{1-8}$ -Alkyl-Aryl, $C(=O)$ -Heteroaryl, $C(=S)$ -Heteroaryl, $C(=O)$ -Heterocyclyl, $C(=S)$ -Heterocyclyl, CO_2H , CO_2 -Alkyl, CO_2 -Alkyl-Aryl, $C(=O)NH_2$, $C(=O)NH$ -Alkyl, $C(=O)NHAryl$, $C(=O)NH$ -Heterocyclyl, $C(=O)N(Alkyl)_2$, $C(=O)N(Alkyl-Aryl)_2$, $C(=O)N(Alkyl-Heteroaryl)_2$, $C(=O)N(Heterocyclyl)_2$, SO -Alkyl, SO_2 -Alkyl, SO_2NH_2 , SO_3H , Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl ersetzt, wobei unter mehrfach substituierten C_{1-8} -Alkyl-Resten solche Reste zu verstehen sind, die entweder an verschiedenen Atomen oder an demselben Atom des C_{1-8} -Alkyl-Restes mehrfach, z.B. zwei- oder dreifach, substituiert sind, beispielsweise dreifach am gleichen Kohlenstoff-Atom wie im Falle von CF_3 oder $-CH_2CF_3$ oder an verschiedenen Atomen wie im Falle von $-CH(OH)-CH=CH-CHCl_2$. Die Mehrfachsubstitution kann mit dem gleichen oder mit verschiedenen Substituenten erfolgen. Sofern der Substituent selbst eine Alkylgruppe aufweist, ist diese bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Ethyl, CH_2-OH und CF_3 .

Der Ausdruck " C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest" umfaßt für die Zwecke der vorliegenden Erfindung cyclische Kohlenwasserstoffe mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, die gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder wenigstens einfach substituiert sein können, wobei die Bindung des Cycloalkyl-Restes an das Grundgerüst der allgemeinen Formel I über jedes beliebige Ringglied des Cycloalkyl-Restes erfolgen kann. Bevorzugt ist der C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl und Cyclooctenyl. Besonders bevorzugt ist der C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest ein Cyclohexyl-Rest.

Der Ausdruck "C₃₋₇-Heterocyclyl-Rest" umfaßt im Sinne der vorliegenden Erfindung einen 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen cyclischen organischen Rest, der mindestens 1, ggf. auch 2, 3, 4 oder 5 Heteroatome im Ringsystem aufweist, wobei die Heteroatome gleich oder verschieden sein können und
5 der cyclische Rest gesättigt oder ungesättigt, nicht aber aromatisch ist und unsubstituiert oder wenigstens einfach substituiert sein kann. Die Bindung des Heterocyclyl-Restes an das Grundgerüst der allgemeinen Formel I kann über jedes beliebige Ringglied des Heterocyclyl-Restes erfolgen. Der Heterocyclyl-Rest kann auch Teil eines bi- oder polycyclischen Systems
10 sein. Bevorzugte Heteroatome sind ausgewählt aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel. Vorzugsweise ist der C₃₋₇-Heterocyclyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe Tetrahydrofuryl, Tetrahydropyranyl, Pyrrolidiny, Piperidiny, Piperazinyl und Morpholinyl.

15 Der Ausdruck "Aryl-Rest" bedeutet im Sinne der vorliegenden Erfindung aromatische Kohlenwasserstoffe, die auch mit weiteren gesättigten, zumindest teilweise ungesättigten oder aromatischen Ringsystemen kondensiert sein können, wobei die Bindung des Aryl-Restes an das Grundgerüst der allgemeinen Formel I über jedes beliebige Ringglied des
20 Aryl-Restes erfolgen kann. Sofern der Aryl-Rest mehr als einen Substituenten aufweist, können diese gleich oder verschieden sein und in jeder beliebigen und möglichen Position des Aryl-Restes vorliegen. Vorzugsweise ist der Aryl-Rest ausgewählt aus der Gruppe von unsubstituierten oder wenigstens einfach substituiertem Phenyl,
25 Anthracenyl, 1-Naphthyl und 2-Naphthyl. Besonders bevorzugt ist der Aryl-Rest ausgewählt aus der Gruppe Phenyl, 3-Hydroxyphenyl, 3-Methoxyphenyl, 2,3-Dihydroxyphenyl, 2,3-Dimethoxyphenyl und 1-Naphthyl.

30

Der Ausdruck "Heteroaryl-Rest" steht im Sinne der vorliegenden Erfindung für einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen cyclischen aromatischen Rest, der mindestens 1, ggf. auch 2, 3, 4 oder 5 Heteroatome, aufweist, wobei die

5 Heteroatome gleich oder verschieden sein können und wobei die Bindung an das Grundgerüst der allgemeinen Formel I über jedes beliebige und mögliche Ringglied des Heteroaryl-Restes erfolgen kann. Sofern der Heteroaryl-Rest mehr als einen Substituenten aufweist, können diese Heteroarylsubstituenten gleich oder verschieden sein und in jeder

10 beliebigen und möglichen Position des Heteroaryls vorhanden sein. Der Heterocyclus kann auch mit weiteren gesättigten, zumindest teilweise ungesättigten oder aromatischen Ringsystemen kondensiert sein. Bevorzugte Heteroatome sind ausgewählt aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel. Vorzugsweise ist der Heteroaryl-Rest ausgewählt

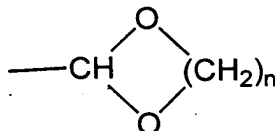
15 aus der Gruppe von unsubstituiertem oder wenigstens einfach substituiertem Pyrrolyl, Furyl, Thienyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Pyridinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyranyl, Indolyl, Indazolyl, Purinyl, Pyrimidinyl, Indolizinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Chinazolinyl, Carbazolyl, Phenazinyl und Phenothiazinyl. Besonders bevorzugte Heteroaryl-Reste

20 sind ausgewählt aus der Gruppe Pyridin-2-yl, Pyridin-3-yl, Furan-2-yl, Furan-3-yl, 5-Hydroxymethylen-furan-2-yl, 5-Nitro-furan-2-yl, 5-[1,3]-dioxolan-furan-2-yl, 5-Carbonsäure-furan-2-yl, Thien-2-yl (2-Thiophen), Thien-3-yl (3-Thiophen) und 5-Carbonsäure-2-thiophen (5-Carbonsäure-thien-2-yl).

25 Sofern der C₃₋₈-Cycloalkyl, der C₃₋₇-Heterocyclyl-, der Aryl- oder der Heteroaryl-Rest einfach oder mehrfach substituiert ist, wird darunter bevorzugt die ein- oder mehrfache, z.B. zwei-, drei- oder vierfache, Substitution eines oder mehrerer Wasserstoffatome des Ringsystems mit

30 einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-Alkyl, NH-Aryl, NH-Heteroaryl, NH-Alkyl-Aryl, NH-Alkyl-Heteroaryl, NH-Heterocyclyl, NH-Alkyl-OH, N(Alkyl)₂, N(Alkyl-Aryl)₂, N(Alkyl-Heteroaryl)₂,

N(Heterocyclyl)₂, N(Alkyl-OH)₂, NO, NO₂, SH, S-Alkyl, S-Cycloalkyl, S-Aryl, S-Heteroaryl, S-Alkyl-Aryl, S-Alkyl-Heteroaryl, S-Heterocyclyl, S-Alkyl-OH, S-Alkyl-SH, OH, O-Alkyl, O-Cycloalkyl, O-Aryl, O-Heteroaryl, O-Alkyl-Aryl, O-Alkyl-Heteroaryl, O-Heterocyclyl, O-Alkyl-OH, CHO, C(=O)C₁₋₆-Alkyl,
 5 C(=S)C₁₋₆-Alkyl, C(=O)Aryl, C(=S)Aryl, C(=O)-C₁₋₆-Alkyl-Aryl,



mit n = 1, 2 oder 3, C(=S)C₁₋₆-Alkyl-Aryl, C(=O)-Heteroaryl, C(=S)-
 Heteroaryl, C(=O)-Heterocyclyl, C(=S)-Heterocyclyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, CO₂-
 10 Alkyl-Aryl, C(=O)NH₂, C(=O)NH-Alkyl, C(=O)NHAryl, C(=O)NH-
 Heterocyclyl, C(=O)N(Alkyl)₂, C(=O)N(Alkyl-Aryl)₂, C(=O)N(Alkyl-
 Heteroaryl)₂, C(=O)N(Heterocyclyl)₂, S(O)-Alkyl, S(O)-Aryl, SO₂-Alkyl, SO₂-
 Aryl, SO₂NH₂, SO₃H, CF₃, =O, =S; Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und
 Heterocyclyl verstanden, wobei ein Substituent ggf. seinerseits substituiert
 15 sein kann. Die Mehrfachsubstitution erfolgt dabei mit gleichen oder
 unterschiedlichen Substituenten. Für "Aryl-Reste" sind besonders
 bevorzugte Substituenten ausgewählt aus der Gruppe F, CF₃, OH und O-
 CH₃. Für "Heteroaryl-Reste" sind besonders bevorzugte Substituenten
 ausgewählt aus der Gruppe OH, O-CH₃, CH₂OH, NO₂, CO₂H, CO₂Ethyl
 20 und [1,3]-Dioxolan. Für "Cycloalkyl-Reste" sind besonders bevorzugte
 Substituenten CO₂H oder CO₂Ethyl.

Ganz besonders bevorzugt ist die Verwendung wenigstens einer der
 Verbindung ausgewählt aus der Gruppe

25

2-(4-Methoxy-phenyl)-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin,

2,7-Dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin,

7-Methyl-imidazo[1,2-a]pyridin und

2-tert-Butyl-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin, in Form ihrer Base oder eines physiologisch verträglichen Salzes, vorzugsweise in Form des Hydrochlorids als Inhibitor der Stickstoffmonoxid-Synthase.

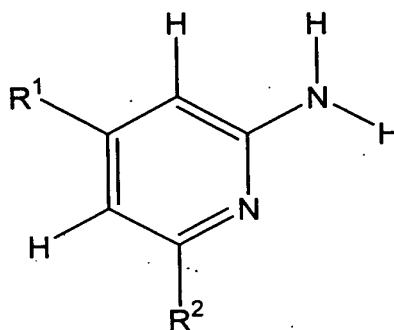
Sofern die erfindungsgemäß zum Einsatz kommenden substituierten Imidazo[1,2-a]-pyridinverbindungen der allgemeinen Formel I oder deren physiologisch verträgliche Salze wenigstens ein Asymmetriezentrum aufweisen, können sie in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Enantiomeren, ihrer reinen Diastereomeren oder in Form eines Gemisches aus wenigstens zwei der vorstehend genannten Stereoisomeren vorliegen. Ebenso können die substituierten Imidazo[1,2-a]-pyridinverbindungen der allgemeinen Formel I auch in Form von Mischungen ihrer Enantiomeren oder Diastereomeren vorliegen. Diese Mischungen können die jeweiligen Stereoisomeren in jedem beliebigen Mischungsverhältnis aufweisen. Bevorzugt werden chirale substituierte Imidazo[1,2-a]-pyridinverbindungen der allgemeinen Formel I in enantiomerenreiner Form verwendet.

Die Herstellung der substituierten Imidazo[1,2-a]-pyridinverbindungen der allgemeinen Formel I kann nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen.

Vorzugsweise erfolgt die Herstellung der erfindungsgemäß zum Einsatz kommenden Verbindungen der allgemeinen Formel I durch Umsetzung eines substituierten 2-Aminopyridins der allgemeinen Formel II, worin R^1 und R^2 die Bedeutung gemäß der oben angegebenen allgemeinen Formel I haben,

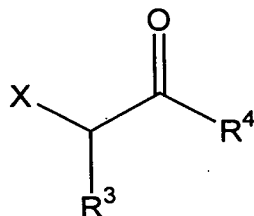
30

13



II

5 vorzugsweise in Lösung mit einer α -Halogen-carbonylverbindung der allgemeinen Formel III,



III

10 worin die Reste R³ und R⁴ die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben und X für Halogen, vorzugsweise für Cl, Br oder I steht, unter Abspaltung von Wasser und Halogenwasserstoff.

15 Vorteilhafterweise wird das Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäß zum Einsatz kommenden Verbindungen der allgemeinen Formel I unter Bedingungen durchgeführt, bei denen Wasser und/oder Halogenwasserstoff vorzugsweise kontinuierlich aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden.

Halogenwasserstoff kann bevorzugt durch Zugabe löslicher oder unlöslicher organischer oder anorganischer Basen gebunden und so aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden.

5 Wasser kann bevorzugt durch azeotrope Destillation oder durch Zusatz von Trockenmitteln oder hygroskopischen Substanzen aus dem Reaktionsgemisch entzogen werden.

Die Herstellung der erfindungsgemäß zum Einsatz kommenden Verbindungen der allgemeinen Formel I nach dem obenstehenden Verfahren, mit oder ohne Lösungsmittel, bei Temperaturen von mehr als 10 100 °C stellt eine weitere Möglichkeit dar, Wasser aus dem Reaktionsgemisch zu entfernen.

Besonders bevorzugt ist die Herstellung der erfindungsgemäß zum Einsatz kommenden Verbindungen der allgemeinen Formel I durch Umsetzung 15 substituerter 2-Aminopyridine der allgemeinen Formel II mit α -Halogencarbonylverbindungen der allgemeinen Formel II, worin X für Br steht, in siedendem, wasserfreien Ethanol.

Ebenfalls bevorzugt ist die Herstellung der erfindungsgemäß zum Einsatz 20 kommenden Verbindungen der allgemeinen Formel I durch Umsetzung substituerter 2-Aminopyridine der allgemeinen Formel II mit α -Halogencarbonylverbindungen der allgemeinen Formel II, worin X für Br oder Cl steht, in siedendem, wasserfreien Di- und/oder Trichlormethan am Wasserabscheider.

25 Die substituierten 2-Aminopyridine der allgemeinen Formel II sowie die α -Halogencarbonylverbindungen der allgemeinen Formel III sind allgemein am Markt erhältlich oder können nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden hergestellt werden.

30 Die erfindungsgemäßen zum Einsatz kommenden substituierten Imidazo[1,2-a]-pyridinverbindungen der allgemeinen Formel I können nach

dem zu ihrer Herstellung eingesetzten Verfahren sowohl als freie Base wie auch als Salz isoliert werden. Die freie Base der jeweiligen Verbindung der allgemeinen Formel I wird üblicherweise nach erfolgter Umsetzung gemäß dem oben beschriebenen erfindungsgemäßen Verfahren und ggf.

5 anschließender Aufarbeitung nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden erhalten. Die so erhaltene oder in-situ ohne Isolierung gebildete freie Base der jeweiligen Verbindung der allgemeinen Formel I kann dann, beispielsweise durch Umsetzung mit einer anorganischen oder organischen Säure, vorzugsweise mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, 10 Phosphorsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Kohlensäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Citronensäure, Glutaminsäure oder Asparaginsäure, in das entsprechende, physiologisch verträgliche Salz übergeführt werden.

15

Die Überführung der jeweiligen Verbindung der allgemeinen Formel I kann bevorzugt auch durch Versetzen der in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie z.B. Butan-2-on (Methylethylketon), gelösten Verbindung der allgemeinen Formel I als freie Base mit Trimethylsilylchlorid 20 (TMSCl) erhalten werden.

Sofern die erfindungsgemäß zum Einsatz kommende substituierte Imidazo[1,2-a]-pyridinverbindung der allgemeinen Formel I nach dem erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren in Form ihrer Racemate oder anderer Mischungen ihrer verschiedenen Enantiomeren und/oder Diastereomeren erhalten wird, können diese nach üblichen, dem Fachmann bekannten Verfahren getrennt und ggf. isoliert werden. Beispielfhaft seien chromatographische Trennverfahren, insbesondere Flüssigkeitschromatographie-Verfahren unter Normaldruck oder unter erhöhtem Druck, bevorzugt MPLC- und HPLC-Verfahren, sowie Verfahren der fraktionierten Kristallisation genannt. Dabei können insbesondere einzelne Enantiomeren, z.B. mittels HPLC an chiraler Phase oder mittels Kristallisation mit chiralen Säuren, etwa (+)-Weinsäure, (-)-Weinsäure oder (+)-10-Camphersulfonsäure, gebildete diastereomere Salze voneinander getrennt werden.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung wenigstens einer substituierten Imidazo[1,2-a]-pyridinverbindung der oben angegebenen allgemeinen Formel I als Inhibitor der Stickstoffmonoxid-Synthase zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Migräne, septischem Schock, neurodegenerativen Erkrankungen, wie Multipler Sklerose, Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer oder Morbus Huntington, Entzündungsschmerz, cerebraler Ischämie, Diabetes, Meningitis, Arteriosklerose, Krebserkrankungen oder zur Wundheilung.

Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung wenigstens einer substituierten Imidazo[1,2-a]-pyridinverbindung der oben angegebenen allgemeinen Formel I mit Ausnahme der Verbindung 7-Methyl-2-(4-Thiazolyl)imidazo[1,2-a]pyridin als Inhibitor der Stickstoffmonoxid-Synthase zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Pilzkrankungen.

- Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung wenigstens einer substituierten Imidazo[1,2-a]-pyridinverbindung der oben angegebenen allgemeinen Formel I mit der Maßgabe, daß die Reste R^3 und R^4 nicht beide für einen 4-Methoxy-phenyl-Rest stehen, wenn die Reste R^1 und R^2 , gleich oder verschieden, für einen C_{1-4} -Alkyl-Rest, einen C_{1-4} -Alkoxy-Rest, für einen OH-Rest oder für einen NO_2 -Rest stehen, als Inhibitor der Stickstoffmonoxid-Synthase zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Entzündungen.
- 10 Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch die Verwendung wenigstens einer substituierten Imidazo[1,2-a]-pyridinverbindung der oben angegebenen allgemeinen Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Migräne, septischem Schock, neurodegenerativen Erkrankungen, wie Multipler Sklerose, Morbus Parkinson, Morbus
- 15 Alzheimer oder Morbus Huntington, Entzündungsschmerz, cerebraler Ischämie, Diabetes, Meningitis, Arteriosklerose, Krebserkrankungen oder zur Wundheilung.
- Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung wenigstens einer substituierten Imidazo[1,2-a]-pyridinverbindung der oben
- 20 angegebenen allgemeinen Formel I mit Ausnahme der Verbindung 7-Methyl-2-(4-Thiazolyl)imidazo[1,2-a]pyridin zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Pilzerkrankungen.
- Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung
- 25 wenigstens einer substituierten Imidazo[1,2-a]-pyridinverbindung der oben angegebenen allgemeinen Formel I mit der Maßgabe, daß die Reste R^3 und R^4 nicht beide für einen 4-Methoxy-phenyl-Rest stehen, wenn die Reste R^1 und R^2 , gleich oder verschieden, für einen C_{1-4} -Alkyl-Rest, einen C_{1-4} -Alkoxy-Rest, für einen OH-Rest oder für einen NO_2 -Rest stehen, zur
- 30 Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Entzündungen.

Die entsprechenden Arzneimittel können als flüssige, halbfeste oder feste Arzneiformen, beispielsweise in Form von Injektionslösungen, Tropfen, Säften, Sirupen, Sprays, Suspensionen, Granulaten, Tabletten, Patches, Kapseln, Pflastern, Zäpfchen, Salben, Cremes, Lotionen, Gelen, Emulsionen, Aerosolen oder in multipartikulärer Form, beispielsweise in Form von Pellets oder Granulaten, vorliegen und als solche auch verabreicht werden.

Neben wenigstens einer erfindungsgemäß zum Einsatz kommenden substituierten Imidazo[1,2-a]-pyridinverbindung der allgemeinen Formel I enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittel üblicherweise weitere physiologisch verträgliche pharmazeutische Hilfsstoffe, die bevorzugt ausgewählt sind aus der Gruppe von Trägermaterialien, Füllstoffen, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, oberflächenaktiven Stoffen, Farbstoffen, Konservierungsstoffen, Sprengmittel, Gleitmittel, Schmiermittel, Aromen und Bindemitteln.

Die Auswahl der physiologisch verträglichen Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, subkutan, parenteral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal, rectal oder örtlich, zum Beispiel auf Infektionen an der Haut, der Schleimhäute und an den Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich bevorzugt Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Pellets, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Erfindungsgemäß zum Einsatz kommende Verbindungen der allgemeinen Formel I in einem Depot in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden

Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäß zum Einsatz kommenden Verbindungen der allgemeinen Formel I auch verzögert freisetzen.

5

Die Herstellung der Arzneimittel erfolgt mit Hilfe von üblichen, dem Fachmann bekannten Mitteln, Vorrichtungen, Methoden und Verfahren, wie sie beispielsweise in "Remington's Pharmaceutical Sciences", Hrsg. A.R. Gennaro, 17. Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985),

10

insbesondere in Teil 8, Kapitel 76 bis 93, beschrieben sind. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt somit als Teil der Offenbarung.

15

Die an den Patienten zu verabreichende Menge der jeweiligen Verbindung der allgemeinen Formel I kann variieren und ist beispielsweise abhängig vom Gewicht oder dem Alter des Patienten sowie von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 0,1 bis 5000 mg/kg, vorzugsweise 1 bis 500 mg/kg, besonders bevorzugt 2 bis 250 mg pro kg Körpergewicht des Patienten wenigstens

20

einer Verbindung der allgemeinen Formel I appliziert.

Molekularpharmakologische Untersuchungen:

25

Im folgenden werden die zur Bestimmung der Stickstoffmonoxid-Synthase Inhibierung durch die erfindungsgemäß zum Einsatz kommenden Verbindungen der allgemeinen Formel I verwendeten Assays beschrieben:

Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS)-Assay

30

Dieser Assay erlaubt die Bestimmung der prozentualen Hemmung von NO-Synthase durch eine erfindungsgemäß zum Einsatz kommende Verbindung der allgemeinen Formel I mittels Messung der NOS-Aktivität bei Einwirken

der Verbindung. Dabei wird NO-Synthase zusammen mit radioaktiv markiertem Arginin und der jeweiligen Verbindung der allgemeinen Formel I unter geeigneten Bedingungen gemischt. Nach Abbruch der NO-Bildungsreaktion zu einem vorgegebenen Zeitpunkt wird die Menge an nicht umgesetztem Arginin direkt oder indirekt bestimmt. Der Vergleich dieser Menge mit der in einem ohne Zusatz einer Verbindung der allgemeinen Formel I und unter sonst gleichen Bedingungen aus der Mischung von NOS und Arginin zurückbleibenden Menge an Arginin ergibt die prozentuale Hemmung von NO-Synthase durch die getestete Verbindung. Dieser Assay lässt sich wie folgt durchführen:

- (a) Inkubation der NO-Synthase mit markiertem Arginin als Substrat in einem Reaktionsgefäß,
- (b) Trennung des markierten Arginins von dem gegebenenfalls als Produkt der enzymatischen Reaktion entstandenen, markierten Citrullin zu einem Zeitpunkt, zu dem die Konzentration an Citrullin ansteigt,
- (c) Messung der Menge an jeweils abgetrenntem Arginin.

Die Trennung erfolgt über eine Filterplatten-Membran.

Dieser NOS-Assay eignet sich insbesondere für ein "High Throughput Screening" (HTS) auf Mikrotiterplatten (MTP).

HTS-NOS-Assay: Allgemeine Verfahrensweise

In diesem HTS-NOS-Assay wird radioaktives Arginin als Substrat benutzt. Das Assayvolumen kann je nach Art der Mikrotiterplatte (MTP) im Bereich zwischen 25 µl und 250 µl gewählt werden. In Abhängigkeit von der benutzten Enzymquelle werden Cofaktoren und Coenzyme zugefügt. Die

Inkubation der Ansätze in dieser Mikrotiterplatte (Assay-MTP) gemäß Schritt (a) wird bei Raumtemperatur vorgenommen und beträgt je nach verwendeter Enzymaktivität (units) zwischen 5 und 60 Minuten. Zum Ende der Inkubation (Schritt (a)) wird die Platte in einen Zellharvester plaziert, der mit einer MTP bestückt ist, die eine Kationenaustauschermembran als Filterboden besitzt (Filter-MTP). Alle Ansätze der Assay-MTP werden in diese Filter-MTP überführt und über eine Kationenaustauscher-Filter-Platte, einen mit Phosphatgruppen beladenen Papierfilter, abgesaugt. Die Filter-MTP wird anschließend mit Puffer oder Wasser gewaschen. Mit Hilfe dieser Vorgehensweise wird das verbliebene Substrat Arginin auf dem Kationenaustauscher gebunden, während das enzymatisch gebildete radioaktive Citrullin quantitativ ausgewaschen wird. Nach Trocknen der Filter-MTP und Zugabe von Szintillationsflüssigkeit kann das gebundene Arginin am Szintillationszähler ausgezählt werden. Eine nicht gehemmte NOS-Reaktion spiegelt sich in einer geringen Radioaktivität wieder. Eine gehemmte Enzymreaktion bedeutet, daß das radioaktive Arginin nicht umgesetzt worden ist. Das heißt, auf dem Filter befindet sich eine hohe Radioaktivität.

Verwendete Materialien

- Arginin, L-[2, 3, 4-³H]-monohydrochlorid; Best.-Nr. NET-1123, Fa. NEN
- 5 - CaCl₂ wasserfrei; Best.-Nr. 2388.1000; Fa. Merck KGaA
- 1.4-Dithiothreitol (DTT), Best.-Nr. 708984; Fa. ROCHE
- Na₂EDTA-Dihydrat; Best.-Nr. 03680; Fa. FLUKA
- HEPES, Best.-Nr. H-3375; Fa. SIGMA
- NADPH, Tetranatriumsalz; Best.-Nr. 1585363; Fa. ROCHE
- 10 - TRIS; BEST.-Nr. 93349; Fa. FLUKA

Enzym-Präparationspuffer: 50 mM Tris-HCl mit 1 mM EDTA: Der pH-Wert des Puffers wurde bei 4 °C auf 7,4 eingestellt.

15 Inkubationspuffer (-medium): 50 mM HEPES mit 1 mM EDTA; 1,25 mM CaCl₂ und 1 mM Dithiothreitol.
Der pH-Wert des Puffers wurde bei 25 °C auf 7,4 eingestellt.

20 Waschmedium: H₂O

Enzympräparation

25 Als Ausgangsgewebe wurden Ratten-Cerebelli benutzt. Die Tiere wurden betäubt und getötet, das Gehirngewebe, das Cerebellum, wurde herauspräpariert, pro Rattenkleinhirn wurde 1 ml Enzympräparationspuffer (4 °C) hinzugegeben, und es wurde mit einem Polytron-Homogenisierer für 1 min bei 6000 U/min aufgeschlossen. Danach erfolgte Zentrifugation bei 4 °C für 15 min bei 20 000 g und anschließend Abdekantieren des Überstand

30 und portioniertes Einfrieren bei -80 °C (Verwerfen des Niederschlags).

Inkubationsansatz:

Verwendet wurden 96-well MTP mit einer „Well“-Kapazität von $\leq 250 \mu\text{l}$
 Pipettierreihenfolge: siehe Tabelle 1:

5 **Tabelle 1:**

Substanz	Molarität i.A.	μl	* Protein i.A:
Inkubat.-Puffer	-	100	-
Testsubstanz	variabel; vorzugsweise 10^{-5}M	variabel; vorzugsweise $20 \mu\text{l}$	-
NADPH	0,5 mM	20	-
Enzym (s. Beispiel 3)	-	variabel; maximales Volumen der Enzymlösung = $50 \mu\text{l}$	Variabel; maximale einsetzbare Proteinmenge = $100 \mu\text{g}$
$[^3\text{H}]$ Substrat	variabel; vorzugsweise 50 nM	variabel; vorzugsweise $10 \mu\text{l}$	-
Endvolumen:		max. $250 \mu\text{l}$	

10 * Die Proteinbestimmung erfolgte nach O.H. Lowry et al; J. Biol.Chem. 193, 265 (1951). Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt somit als Teil der Offenbarung.

i.A. = im Ansatz

15

Nach beendetem Pipettiervorgang wurde ein Deckel auf diese MTP (Assay-MTP) gelegt. Inkubation bei 25°C (Raumtemperatur (RT)) für 5-60 min, je nach Menge und Aktivität des eingesetzten Enzyms.

20

5 Anschließend wurde der Inhalt der Assay-MTP mit Hilfe eines 96-well Cell-Harvesters in eine 96-well Kationenaustauscher MTP (Filter-MTP) transferiert und abgesaugt. Es schloß sich eine einmalige Wäsche mit 200 ml H₂O (aus einer Wanne) an.

10 Dann wurde die Platte für 1 h bei 60°C im Trockenschrank getrocknet. Dann wurde die Bodenseite der Filter-MTP von unten her exakt mit einem „back seal“ versiegelt. Danach wurden pro well 35 µl Szintillator hinzupipettiert. Ferner wurde die Plattenoberseite mit einem „top seal“ versiegelt. Nach 1 h Wartezeit wurde die Platte am β-Counter ausgemessen.

15 Im HTS-Betrieb wurden das Inkubationsmedium, NADPH- und Enzymlösung vor Beginn des Pipettierschrittes vereint, um nicht zeitaufwendig drei separate Pipettierungen vornehmen zu müssen.

20 Im folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen erläutert. Diese Erläuterungen sind lediglich beispielhaft und schränken den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

Beispiele:**Beispiel 1:**

5 2-(4-Methoxy-phenyl)-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

1,50 g 2-Amino-4-methylpyridin wurden in 30 ml Ethanol p.a. gelöst, 3,18 g 2-Brom-4'-methoxyacetophenon zugegeben, das Reaktionsgemisch zwei Stunden zum Rückfluß erhitzt und über Nacht bei einer Temperatur von 20 bis 25 °C nachgerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum vollständig eingeeengt, der Rückstand in Dichlormethan und zweimolarer wäßriger Salzsäure aufgenommen und die Phasen getrennt. Zur stark getriebenen organischen Phase wurde fünfprozentige Natronlauge gegeben, bis zwei klare Phasen erhalten wurden. Diese wurden getrennt, 15 die wäßrige Phase nochmals mit Dichlormethan extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt (2,90 g) wurde in 23 ml 2-Butanon gelöst und durch Zugabe von 120 µl Wasser gefolgt von 1,69 ml Chlortrimethylsilan und anschließendem Rühren über Nacht das Hydrochlorid gefällt. Die Ausbeute 20 an 2-(4-Methoxy-phenyl)-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridinhydrochlorid betrug 2,63 g (entsprechend 69 % der theoretischen berechneten Menge).

Beispiel 2:

25 2,7-Dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin

1,50 g 2-Amino-4-methylpyridin wurden in 50 ml Ethanol p.a. gelöst, 2,57 g 1-Chlorpropan-2-on zugegeben, das Reaktionsgemisch zwei Stunden zum Rückfluß erhitzt und über Nacht bei einer Temperatur von 20 bis 25 °C nachgerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum 30 vollständig eingeeengt, der Rückstand in Dichlormethan und zweimolarer wäßriger Salzsäure aufgenommen und die Phasen getrennt. Die wäßrige

Phase wurde mit fünfprozentiger Natronlauge basisch gestellt, zweimal mit Ether extrahiert, die Etherextrakte vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt (1,44 g) wurde in 12 ml 2-Butanon gelöst und durch Zugabe von 97 µl Wasser gefolgt von 1,37 ml
5 Chlortrimethylsilan und anschließendem Rühren über Nacht das Hydrochlorid gefällt. Die Ausbeute an 2,7-Dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridinhydrochlorid betrug 1,68 g (entsprechend 66 % der theoretischen berechneten Menge).

10 Beispiel 3:

7-Methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

1,50 g 2-Amino-4-methylpyridin wurden in 50 ml Dichlormethan gelöst, 4,84
15 g einer 45 massen-%igen wäßrigen Chloracetaldehydlösung zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht am Wasserabscheider zum Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit zweinormaler Salzsäure und Dichlormethan versetzt, die Phasen getrennt, die wäßrige Phase mit fünfprozentiger Natronlauge basisch gestellt,
20 zweimal mit Ether extrahiert, die Etherextrakte vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt (1,42 g) wurde in 12 ml 2-Butanon gelöst und durch Zugabe von 106 µl Wasser gefolgt von 1,50 ml Chlortrimethylsilan und anschließendem Rühren über Nacht das Hydrochlorid gefällt. Die Ausbeute an 7-Methyl-imidazo[1,2-
25 a]pyridinhydrochlorid betrug 1,59 g (entsprechend 67 % der theoretischen berechneten Menge).

Beispiel 4:

30 2-tert-Butyl-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

1,50 g 2-Amino-4-methylpyridin wurden in 30 ml Ethanol p.a. gelöst, 2,48 g 1-Brom-3,3-dimethyl-butan-2-on zugegeben, das Reaktionsgemisch zwei Stunden zum Rückfluß erhitzt und über Nacht bei einer Temperatur von 20 bis 25 °C nachgerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum vollständig eingeeengt, der Rückstand in Dichlormethan und zweimolarer wäßriger Salzsäure aufgenommen und die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wurde mit fünfprozentiger Natronlauge basisch gestellt, zweimal mit Ether extrahiert, die Etherextrakte vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt (1,84 g) wurde in 14 ml 2-Butanon gelöst und durch Zugabe von 89 µl Wasser gefolgt von 1,26 ml Chlortrimethylsilan und anschließendem Rühren über Nacht das Hydrochlorid gefällt. Die Ausbeute an 2-tert-Butyl-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridinhydrochlorid betrug 2,12 g (entsprechend 69 % der theoretischen berechneten Menge).

Molekularpharmakologische Untersuchung:

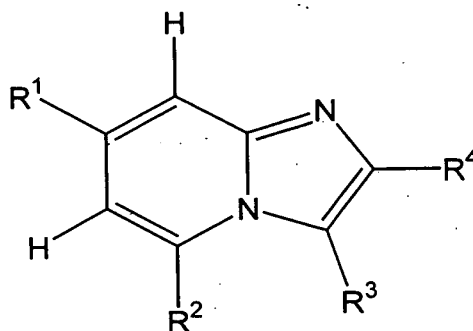
Die gemäß den Beispielen 1 bis 4 hergestellten Verbindungen wurden, wie obenstehend beschrieben, im HTS-NOS-Assay getestet. Die Hemmung der Stickstoffmonoxid-Synthase (10 µM) durch die beispielgemäßen Verbindungen ist in der nachfolgenden Tabelle 2 wiedergegeben:

Tabelle 2:

Beispiel-Nr.:	Hemmung der Stickstoffmonoxid-Synthase (10 µM) in Prozent
1	39
2	68
3	53
4	89

Patentansprüche:

1. Verwendung wenigstens einer substituierten Imidazo[1,2-a]-pyridinverbindung der allgemeinen Formel I,



I

worin jeweils

R^1 für einen C_{1-8} -Alkyl-Rest, einen C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest, einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest, einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest, H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , NH_2 , $C(=O)R^5$, CO_2H , CO_2R^6 , OH oder OR^7 steht,

R^2 für einen C_{1-8} -Alkyl-Rest, einen C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest, einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest, einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest, H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , NH_2 , $C(=O)R^5$, CO_2H , CO_2R^6 , OH oder OR^7 steht,

- 5 R^3 für einen C_{1-8} -Alkyl-Rest, einen C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest, einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest, einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest, einen über eine C_{1-8} -Alkylen Gruppe gebundenen, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest, CH_2SR^8 , CH_2OR^8 oder H steht,
- 10 R^4 für H, einen C_{1-8} -Alkyl-Rest, einen C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest, einen C_{3-7} -Heterocyclyl-Rest, einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest, einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest, einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen C_{3-7} -Heterocyclyl-Rest, einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht,
- 15 R^5 für einen C_{1-8} -Alkyl-Rest, einen C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest, einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest, einen C_{3-7} -Heterocyclyl-Rest, einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest oder für einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht,
- 20 R^6 für einen C_{1-8} -Alkyl-Rest, einen C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest, einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest, einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest oder für
- 25 R^6 für einen C_{1-8} -Alkyl-Rest, einen C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest, einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest, einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest oder für
- 30 R^6 für einen C_{1-8} -Alkyl-Rest, einen C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest, einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest, einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest oder für

einen über eine C₁₋₈-Alkylen-Gruppe gebundenen, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht,

5 R⁷ für einen C₁₋₈-Alkyl-Rest, einen C₃₋₈-Cycloalkyl-Rest, einen über eine C₁₋₈-Alkylen-Gruppe gebundenen C₃₋₈-Cycloalkyl-Rest, einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest oder für einen über eine C₁₋₈-Alkylen-Gruppe gebundenen, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht,

15 R⁸ für einen C₁₋₈-Alkyl-Rest, einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest, einen über eine C₁₋₈-Alkylen-Gruppe gebundenen, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest oder für einen C₃₋₈-Cycloalkyl-Rest steht,

25 in Form ihrer Base oder eines physiologisch verträglichen Salzes als Inhibitor der Stickstoffmonoxid-Synthase.

- 30
2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R¹ für einen C₁₋₈-Alkyl-Rest, F, Cl, Br, CN, NO₂, NH₂, C(=O)R⁵, CO₂H, CO₂R⁶, OH oder OR⁷, vorzugsweise für einen C₁₋₈-Alkyl-Rest steht.
 3. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß R² für einen C₁₋₈-Alkyl-Rest oder für H, vorzugsweise für H steht.

4. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß R^3 für einen C_{1-8} -Alkyl-Rest oder für H, vorzugsweise für H steht.
- 5
5. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß R^4 für H, einen C_{1-8} -Alkyl-Rest, einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest oder für einen über eine C_{1-8} -Alkyl-Gruppe gebundenen, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht.
- 10
6. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß R^5 für einen C_{1-8} -Alkyl-Rest oder für einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht.
- 15
7. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß R^6 für einen C_{1-8} -Alkyl-Rest oder für einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl-Rest steht.
- 20
8. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß R^7 für einen C_{1-8} -Alkyl-Rest oder für einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl-Rest steht.
- 25
9. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß R^8 für einen C_{1-8} -Alkyl-Rest oder für einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht.
- 30

10. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß als Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 wenigstens eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe

5 2-(4-Methoxy-phenyl)-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin,

2,7-Dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin,

7-Methyl-imidazo[1,2-a]pyridin und

10

2-tert-Butyl-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin vorliegt, in Form ihrer Base oder eines physiologisch verträglichen Salzes vorliegt.

11. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Migräne, septischem Schock, neurodegenerativen Erkrankungen, vorzugsweise Multipler Sklerose, Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer oder Morbus Huntington, Entzündungsschmerz, cerebraler Ischämie, Diabetes, Meningitis, Arteriosklerose, Krebserkrankungen oder zur Wundheilung.

20

12. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Pilzerkrankungen, wobei die Verbindung 7-Methyl-2-(4-Thiazolyl)imidazo[1,2-a]pyridin ausgenommen ist.

25

13. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Entzündungen, wobei die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin die Reste R³ und R⁴ beide für einen 4-Methoxy-phenyl-Rest stehen, wenn die Reste R¹ und

30

R^2 , gleich oder verschieden, für einen C_{1-4} -Alkyl-Rest, einen C_{1-4} -Alkoxy-Rest, für einen OH-Rest oder für einen NO_2 -Rest stehen, ausgenommen sind.

- 5 14. Verwendung wenigstens einer substituierten Imidazo[1,2-a]-pyridinverbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Migräne.
- 10 15. Verwendung wenigstens einer substituierten Imidazo[1,2-a]-pyridinverbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von septischem Schock.
- 15 16. Verwendung wenigstens einer substituierten Imidazo[1,2-a]-pyridinverbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen.
- 20 17. Verwendung gemäß Anspruch 16 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Multipler Sklerose.
- 25 18. Verwendung gemäß Anspruch 16 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Morbus Parkinson.
- 30 19. Verwendung gemäß Anspruch 16 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Morbus Alzheimer.
20. Verwendung gemäß Anspruch 16 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Morbus Huntington.

21. Verwendung wenigstens einer substituierten Imidazo[1,2-a]-pyridinverbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Entzündungen, mit der Maßgabe, daß nicht beide Reste R^3 und R^4 für einen 4-Methoxyphenyl-Rest stehen, wenn die Reste R^1 und R^2 , gleich oder verschieden, für einen C_{1-4} -Alkyl-Rest, einen C_{1-4} -Alkoxy-Rest, für einen OH-Rest oder für einen NO_2 -Rest stehen.
22. Verwendung wenigstens einer substituierten Imidazo[1,2-a]-pyridinverbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Entzündungsschmerz.
23. Verwendung wenigstens einer substituierten Imidazo[1,2-a]-pyridinverbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von cerebraler Ischämie.
24. Verwendung wenigstens einer substituierten Imidazo[1,2-a]-pyridinverbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Diabetes.
25. Verwendung wenigstens einer substituierten Imidazo[1,2-a]-pyridinverbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Meningitis.
26. Verwendung wenigstens einer substituierten Imidazo[1,2-a]-pyridinverbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Arteriosklerose.

27. Verwendung wenigstens einer substituierten Imidazo[1,2-a]-pyridinverbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Wundheilung.
- 5 28. Verwendung wenigstens einer substituierten Imidazo[1,2-a]-pyridinverbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krebserkrankungen.
- 10 29. Verwendung wenigstens einer substituierten Imidazo[1,2-a]-pyridinverbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 mit Ausnahme der Verbindung 7-Methyl-2-(4-Thiazolyl)imidazo[1,2-a]pyridin zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Pilzkrankungen.

Zusammenfassung:

- Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung substituierter Imidazo[1,2-a]-pyridinverbindungen sowie ihrer physiologisch verträgliche Salze als Inhibitoren für die Stickstoffmonoxid-Synthase und zur Herstellung von Arzneimitteln.
- 5